

[ARTIKEL REVIEW]

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF CURCUMIN IN CHRONIC HEPATITIS

Ferina Dwi Marinda

Faculty of Medicine, Lampung University

Abstract

Chronic hepatitis is a serious and common problem in the world especially in Indonesia. Persons with chronic hepatitis often lead to cirrhosis and about 20 to 30% of people become hepatocellular carcinoma. Treatments of chronic hepatitis are decreasing liver inflammation by treating or suppressing the virus replication, so liver damage can't develop. There is no optimal therapy until now, so scientist try an alternative therapy such as herbal therapy. One of the herbal medicine is turmeric to treat liver disease. An active chemical component of curcuma species is curcumin as hepatoprotective. The effects of curcumin as antioxidant are to scavenge superoxide ion, to break chain between superoxide ion ($O_2^{\cdot -}$) and to prevent the liver damage. Curcumin increases glutathione S-transferase (GST) and inhibits some of the proinflammation, gene expression and hepatitis B virus replication via down-regulation of PGC-1 α , so it concluded that curcumin can be used as an alternative hepatoprotector of patients with chronic hepatitis.

Keywords: curcumin, hepatoprotective, turmeric

Abstrak

Hepatitis kronis merupakan masalah besar di dunia termasuk di Indonesia. Bila seseorang terkena hepatitis kronis dapat berkembang progresif menjadi sirosis hati dan akhirnya kanker hati pada 20-30% kasus. Tujuan pengobatan hepatitis kronis adalah mengurangi peradangan hati dengan menghilangkan atau menekan replikasi virus penyebab, sehingga kerusakan hati tidak berlanjut. Sampai saat ini belum ada terapi yang optimal, maka para ahli mencoba terapi alternatif seperti terapi herbal. Salah satu obat herbal yang sering digunakan dalam mengobati gangguan hepar adalah temulawak. Bahan aktif dari berbagai spesies *curcuma* tersebut adalah curcumin yang berperan sebagai hepatoprotektif. Efek kurkumin sebagai antioksidan yang mampu menangkap ion superoksida dan memutus rantai antar ion superoksida ($O_2^{\cdot -}$) sehingga mencegah kerusakan sel hepar. Curcumin juga mampu meningkatkan *Glutathione S-Transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi, ekspresi gen dan replikasi virus hepatitis B melalui *down-regulation* dari PGC-1 α , sehingga dapat disimpulkan bahwa curcumin dapat dijadikan alternatif hepatoprotektor pada pasien hepatitis kronis.

Kata kunci: curcumin, hepatoprotektif, temulawak

...

Korespondensi : Ferina Dwi Marinda | ferinadwimarinda@yahoo.com

Pendahuluan

Hepatitis kronis merupakan masalah besar di dunia termasuk di Indonesia.¹ Bila seseorang terkena hepatitis kronis dapat berkembang progresif menjadi sirosis hati dan akhirnya kanker hati pada 20-30 % kasus. Penyebab hepatitis kronis yang terbanyak adalah virus hepatitis B dan virus hepatitis C.²

Virus hepatitis B telah menginfeksi sejumlah 2 milyar orang di dunia dan sekitar 240 juta merupakan

pengidap virus hepatitis B kronis. Penduduk Indonesia yang telah terinfeksi hepatitis B sekitar 23 juta orang.¹ Menurut *World Health Organization* (WHO) penduduk dunia yang terinfeksi virus hepatitis C sekitar 170 juta orang dan sekitar 90% berlanjut menjadi sirosis hati dan kanker hati.³

Gangguan fungsi hati terpenting pada tahap prasirotik adalah peningkatan enzim transaminase hati terutama ALT



serum. Tingginya kadar ALT menggambarkan berat ringannya proses nekroinflamasi. Bila pasien hepatitis kronik tidak diterapi maka proses nekroinflamasi terus berlangsung dan akhirnya terjadi fibrosis dan sirosis yang kemudian dapat berlanjut menjadi kanker hati.⁴

Tujuan pengobatan hepatitis kronis adalah mengurangi peradangan hati dengan menghilangkan atau menekan replikasi virus penyebab, sehingga kerusakan hati tidak berlanjut. Sampai saat ini belum ada terapi yang optimal (biaya terapi mahal, efek samping yang serius dan tidak dapat mencegah rekurensi penyakit) maka para ahli mencoba terapi alternatif seperti terapi herbal.⁵

Obat herbal telah diterima secara luas di hampir seluruh negara di dunia. Menurut WHO, negara-negara di Afrika, Asia dan Amerika Latin menggunakan obat herbal sebagai pelengkap pengobatan primer yang mereka terima. Bahkan di Afrika, sebanyak 80% dari populasi menggunakan obat herbal untuk pengobatan primer.⁶ Salah satu obat herbal yang sering digunakan dalam mengobati gangguan hepar adalah temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.). Temulawak merupakan salah satu dari 9 tanaman obat unggulan Indonesia yang telah sejak tahun 2003 mulai diteliti.⁷ Manfaat dari tanaman temulawak antara lain sebagai antihepatitis, antioksidan, antiinflamasi, antikarsinogen, antimikroba, antiviral, detoksifikasi, dan antihiperlipidemia.⁸

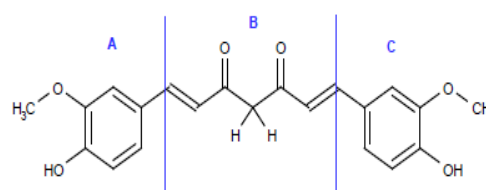
Tanaman temulawak juga dikenal bermanfaat dalam pengobatan tradisional terhadap berbagai penyakit pada hepar. Penelitian terbaru

diketahui bahwa bahan aktif dari berbagai spesies *curcuma* tersebut adalah curcumin. Curcumin (*diferuloylmethane*) adalah pigmen kuning yang banyak didapatkan dari isolasi spesies *curcuma*, zingiberaceae.⁹ Berdasarkan manfaat hepatoprotektif dari curcumin yang dapat dijadikan alternatif pengobatan pada pasien hepatitis kronis, tulisan ini merupakan review dari berbagai sumber jurnal dan penelitian terbaru yang relevan.

DISKUSI

Kandungan curcuminoid dalam temulawak

Curcumin adalah komponen fitokimia yang ditemukan dalam kunyit. Oleh karena warnanya, *curcumin* telah digunakan juga dalam industri pakaian, makanan sebagai pengawet dan tambahan dalam bahan pangan. *Curcumin* juga digunakan sebagai obat dan ramuan tradisional untuk mengobati berbagai macam penyakit di beberapa negara. Temulawak tidak hanya mengandung *curcumin*, namun juga mengandung analog *curcumin* antara lain *demetoxycurcumin*, *bisdemetoxycurcumin* serta banyak zat aktif lainnya. Rasio kandungan *curcuminoid* dalam kunyit adalah *curcumin* I 75%, *curcumin* II (*demetoxycurcumin*) 16%, dan *curcumin* III (*bisdemethoxycurcumin*) 8%.¹⁰



Gambar 1. Struktur curcumin¹¹



Manfaat temulawak sebagai hepatoprotektor

Rimpang temulawak sejak lama dikenal sebagai tanaman obat, diantaranya memiliki efek farmakologis sebagai pelindung terhadap hati (hepatoprotektor), meningkatkan nafsu makan, antiradang, memperlancar pengeluaran empedu (kolagogum), dan mengatasi gangguan pencernaan seperti diare, konstipasi, dan disentri.¹² Komponen senyawa yang bertindak sebagai antioksidan dari rimpang temulawak adalah flavonoid, fenol dan kurkumin.¹³ Selain itu rimpang temulawak juga mengandung pati, kurkuminoid, serat kasar, abu, protein, mineral, minyak atsiri yang terdiri dari *d-kamfer*, *siklo isoren*, *mirsen*, *tumerol*, *xanthorrhizol*, *zingiberen*, *zingiberol*.¹²

Penelitian yang dilakukan oleh Sirait (2014), menjelaskan bahwa terdapat pengaruh pemberian dekok rimpang temulawak dalam mencegah kerusakan hepar tikus jantan dewasa galur *Sprague dawley* yang diinduksi aspirin. Pemberian dekok rimpang temulawak dengan dosis 2,6 g/kgBB dan 5,2 g/kgBB memiliki efek hepatoprotektif terhadap hepar tikus yang diinduksi aspirin dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberi dekok rimpang temulawak dosis 1,3 g/kgBB.¹⁴

Mekanisme hepatoprotektif kurkumin

Mekanisme hepatoprotektif terjadi karena efek kurkumin sebagai antioksidan yang mampu menangkap ion superoksida dan memutus rantai antar ion superoksida (O_2^-) sehingga mencegah kerusakan sel hepar karena peroksidasi lipid dengan cara dimediasi

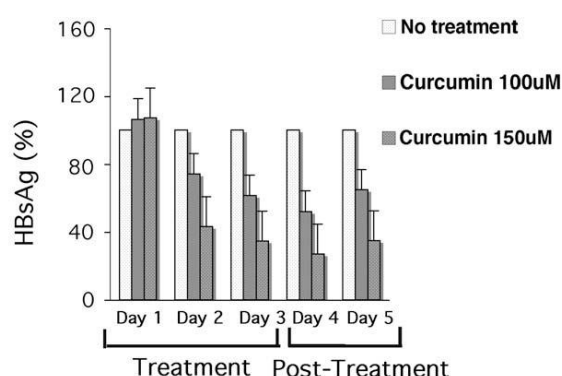
oleh enzim antioksidan yaitu *superoxide dismutase* (SOD) dimana enzim SOD akan mengonversi O_2^- menjadi produk yang kurang toksik.^{15,16} Curcumin juga mampu meningkatkan *glutathion S-transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi seperti *nuclear factor-κB* (NF-κB) dan profibrotik sitokin.^{17,18} Aktivitas penghambatan pembentukan NF-κB merupakan faktor transkripsi sejumlah gen penting dalam proses imunitas dan inflamasi, salah satunya untuk membentuk TNF-α. Dengan menekan kerja NF-κB maka radikal bebas dari hasil sampingan inflamasi berkurang.¹⁹

Virus hepatitis B menginfeksi hati dan menggunakan sel hospes untuk ekspresi gen dan perkembangbiakan. Oleh karena itu, sasaran faktor hospes untuk ekspresi gen virus hepatitis B merupakan strategi dari antiviral. Penelitian yang dilakukan oleh Rechtman (2010), menjelaskan bahwa Curcumin mampu menghambat ekspresi gen dan replikasi virus hepatitis B melalui *down-regulation* dari PGC-1α. PGC-1α adalah protein penginduksi lapar yang merangsang glukoneogenesis dan koaktifasi dari transkripsi virus hepatitis B.²⁰

Penelitian terhadap penghambatan virus hepatitis B dilakukan pada kultur sel HepG2215. Pengukuran terhadap *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg) dari medium sel HepG2215 merupakan penanda dari replikasi virus hepatitis B. Sel diberi perlakuan dengan curcumin 100 μM, 150 μM, dan tidak diberi curcumin selama 3 hari, setelah itu ditunggu dua hari dan dianalisis tingkat HBsAg dari tiap medium. Gambar 2 menunjukkan



bahwa pada hari pertama tidak ada perubahan tingkat HBsAg sampai akhir pada hari pertama perlakuan, sedangkan pada hari kedua dan ketiga terdapat penurunan HBsAg. Selanjutnya, pada hari keempat menunjukkan bahwa terjadi penurunan namun hari kelima terjadi peningkatan kembali HBsAg sebesar 10%. Hal ini menandakan bahwa efek anti-virus hepatitis B di HepG2215 tergantung pada dosis curcumin. Berdasarkan hal tersebut, curcumin mampu menghambat virus hepatitis B dan berkorelasi terhadap penurunan tingkat protein PGC-1 α .²⁰



Gambar 2. Curcumin menghambat virus hepatitis B dan protein PGC-1 α .²⁰

Curcumin berperan juga sebagai pelengkap dalam aktivitas antiviral dari analog nukleotida/nukleosida yang digunakan sebagai *gold-standard* untuk terapi anti-virus hepatitis B. Kombinasi antara curcumin dan Lamivudine dapat menekan dari ekspresi virus hepatitis B sebesar 75% dibandingkan yang tidak diberikan. Hasil tersebut menunjukkan bahwa curcumin bekerja sinergis dengan analog nukleotida/nukleosida. Kombinasi tersebut menghasilkan penekanan yang lebih besar terhadap virus hepatitis B.²⁰

Beberapa hasil klinis menunjukkan bahwa curcumin pada dosis tinggi (1000-2000 mg/hari) tidak memproduksi efek berbahaya terhadap tubuh. Oleh karena itu, curcumin berpotensi terhadap perkembangan pengobatan *modern* terhadap beberapa penyakit.¹⁵

SIMPULAN

Efek kurkumin sebagai antioksidan yang mampu menangkap ion superoksida dan memutus rantai antar ion superoksida (O_2^-) sehingga mencegah kerusakan sel hepar. Curcumin juga mampu meningkatkan *gluthation S-transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi, ekspresi gen dan replikasi virus hepatitis B melalui *down-regulation* dari PGC-1 α , sehingga dapat disimpulkan bahwa curcumin dapat dijadikan alternatif hepatoprotektor pada pasien hepatitis kronis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pengendalian hepatitis virus. Jakarta: Direktorat Jenderal PP dan PL. 2012. hlm.37-38.
2. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2000; 15:25-30.
3. Strader DB, Wright T, Thomas DI, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology. 2004; 39:1147-53.
4. Budihusudo U. Manfaat terapi komplementer alternatif pada gangguan fungsi hati. Pertemuan ilmiah tahunan perkembangan mutakhir ilmu penyakit dalam. Acta Medica Indonesiana. 2003; 35:146-7.



5. Huggins C. Chinese herbal studied as hepatitis B treatment compared to Interferon. Reuters health. 2002.
6. World Health Organization. Traditional medicine [internet]; 2003. Tersedia dari: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>
7. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Gerakan nasional minum temulawak. Info POM. 2005; 6(6):1-12.
8. Hemeida RAM, Mohafez OM. Curcumin attenuates methotrexate-induced hepatic oxidative damage in rats. Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst. 2008; 20(2):141-8
9. Lin JK, Shiau SYL. Mechanisms of cancer chemopreventive by curcumin. Proc. Natl. Sci. Coun. ROC(B). 2001; 25:59-66.
10. Da'i M, Fajria A, Utami W. Sintesis senyawa analog kurkumin 3,5-BIS-(4'-Hidroksi-3'-Metoksi-Benzilidin)-4-Piperidin (Monohidrat Hidroklorida) dengan katalis HCl. Pharmacon. 2010; 11(1):33-8.
11. Kusuma, R.W. Aktivitas Antioksidan dan Antiinflamasi in vitro Serta Kandungan *Curcuminoid* dari Temulawak dan Kunyit Asal Wonogiri. [skripsi]. Bogor: Institut Pertanian Bogor; 2012.
12. Wijayakusuma M. Penyembuhan dengan temulawak. Jakarta: Sarana Pustaka Prima; 2007.
13. Jayaprakasha GK, Jaganmohan RL, Sakariah KK. Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. Food Chemistry. 2006; 98: 720-24.
14. Sirait RRU, Windarti I, Fiana DN. Effect of Oral Route Rhizome Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza Roxb.*) on Liver Damage of White Male Rats (*Rattus Norvegicus*) *Sprague Dawley* Strain Induced by Aspirin. Majority. 2014. 3(4): 129-137
15. Rivera Y, Espinoza, Muriel P. Pharmacological actions of curcumin in liver diseases or damage. Liver International. 2009. 29(10):1457-66.
16. Samuhasaneeto S, Tong-Ngam D, Kulaputana O, Suyasunanont D, Klaikeaw N. Curcumin decreased oxidative stress, inhibited NF-kB activation, and improved liver pathology in ethanol-induced liver injury in rats. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2009. hlm. 1-8.
17. Sharma RA. Phase I Clinical Trial of oral curcumin biomarkers of systemic activity and compliance. Clinical Cancer Res. 2004; 10: 6847-54.
18. Chattopadhyay I, Bandyopadhyay U, Biswas K, Maity P, Banerje RK. Indomethacin inactivates gastric peroxidase to induce reactive-oxygen-mediated gastric mucosal injury and curcumin protects it by preventing peroxidase inactivation and scavenging reactive oxygen. Free Radical Biol Med. 2006; 40: 1397-408.
19. Rechtman MM, Bar-Yishay I, Fishman S, Adamovich Y, Shaul Y, Halpern Z, Shlomai A. Curcumin inhibits hepatitis B via down-regulation of the metabolic coactivator PGC-1 α . FEBS letters. 2010. hlm. 2485-90.

